

Hubungan Kadar Asam Urat terhadap Kejadian Sindrom Koroner Akut di RSD dr.  
Soebandi Kabupaten Jember  
(*The Correlation between Uric Acid Level and Incidence of Acute Coronary  
Syndrome at dr. Soebandi General Hospital Jember*)

Rediana Murti N., Suryono, Jauhar Firdaus  
Fakultas Kedokteran Universitas Jember  
Jl Kalimantan 37, Jember 68121  
e-mail: [redianamurvia28@gmail.com](mailto:redianamurvia28@gmail.com)

**Abstract**

*Acute Coronary Syndrome (ACS) is one of the clinical manifestations of coronary heart disease with variable spectrum such as NSTEMI, STEMI, and Unstable Angina. Endothelial dysfunction, atherosclerosis and tissue hypoxia are process that occurs in the course of ACS. Uric acid is the end product of endogenous and exogenous purine metabolism in the human body, which converted from a precursor hipoxanthine and xanthine by xanthine oxidoreductase (XOR). Uric acid is suggest to play a role in the process of endothelial dysfunction as a pro-oxidant by XOR activity also act as anti-oxidants in protecting tissues from continued oxidative stress due to hypoxia. This study aimed to determine the relationship between uric acid level and incidence of ACS at dr. Soebandi General Hospital Jember. Data were taken from the medical records of patients with diagnosis of ACS and stable angina. There were 60 samples obtained within August to November 2015. Data analysis using non-parametric test Kolmogorov-Smirnov test and the obtained results were not significant ( $p > 0.05$ ). So it was concluded that there was no significant relationship between uric acid levels and incidence of acute coronary syndrome at dr. Soebandi General Hospital Jember.*

**Keywords:** Uric Acid, Coronary Heart Disease, Atherosclerosis, Acute Coronary Syndrome

**Abstrak**

Sindrom Koroner Akut merupakan salah satu manifestasi klinis dari Penyakit Jantung Koroner dengan spektrum NSTEMI, STEMI, dan *Unstable Angina*. Disfungsi endotel, aterosklerosis dan hipoksia jaringan adalah proses yang terjadi dalam perjalanan sindrom koroner akut. Asam urat merupakan hasil akhir metabolisme purin endogen dan eksogen yang pada tubuh manusia, yang diubah dari prekursor hipoxanthine dan xanthine oleh *xanthine oxidoreductase (XOR)*. Asam urat diduga berperan dalam proses disfungsi endotel sebagai pro-oksidan melalui aktivitas enzim XOR juga sebagai anti-oksidan dalam melindungi jaringan dari stres oksidatif berkelanjutan akibat hipoksia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar asam urat terhadap kejadian sindrom koroner akut di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember. Data diambil dari rekam medis pasien diagnosis SKA dan *stable angina*. Didapatkan 60 jumlah sampel dalam waktu bulan Agustus-November 2015. Analisis data menggunakan uji non-parametrik *Kolmogorov-Smirnov* dan didapatkan hasil yang tidak signifikan ( $p > 0,05$ ). Sehingga disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara kadar asam urat dengan kejadian sindrom koroner akut di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember.

**Kata Kunci:** Asam urat, Jantung Koroner, Aterosklerosis, Sindrom Koroner Akut

## Pendahuluan

Sindrom koroner akut (SKA) adalah istilah yang mengacu pada setiap kelompok gejala klinis yang kompatibel dengan iskemia miokard akut yang terdiri dari *unstable angina* (UA), infark miokard tanpa elevasi ST (NSTEMI), dan infark miokard dengan elevasi ST (STEMI)[1]. SKA terjadi akibat adanya sumbatan pada pembuluh darah koroner sehingga aliran darah menuju jantung dapat terhambat atau bahkan terhenti. Berkurangnya aliran darah menyebabkan iskemia miokardium. Pasokan oksigen yang berhenti selama kurang lebih 20 menit menyebabkan miokardium mengalami nekrosis (infark miokard) [2].

Pada kondisi iskemia pada otot jantung dan viseral menyebabkan peningkatan pembentukan adenosin yang disintesis secara lokal oleh otot polos pembuluh darah sebagai respon untuk memulihkan aliran darah. Adenosin akan terdegradasi secara cepat oleh endothelium menjadi asam urat dan keluar secara cepat ke lumen pembuluh darah karena pH intra seluler yang rendah dan potensial membran yang negatif [3]. Penelitian secara *in vivo* menunjukkan terjadinya peningkatan aktivitas *xanthine oxidase* dan sintesis asam urat pada kondisi iskemik. Dalam sirkulasi koroner manusia, hipoksia yang disebabkan oleh oklusi arteri koroner yang sementara, menyebabkan peningkatan konsentrasi asam urat lokal. Sehingga asam urat memberikan kontribusi yang signifikan terhadap kapasitas antioksidan serum, namun bisa juga mengarah secara langsung atau tidak langsung terhadap cedera pembuluh darah [4,5].

Adanya hubungan asam urat dengan *reactive oxygen species* (ROS) yang menyebabkan disfungsi endotel, meningkatkan proses kalsifikasi plak intrakoroner, meningkatkan terjadinya proses aterosklerosis melalui oksidasi sel adiposit, dan menyebabkan gagal jantung melalui hipertrofi otot ventrikel. Sebaliknya peningkatan asam urat bisa diharapkan untuk memberikan efek protektif antioksidan, tetapi manfaat potensial mungkin dikaburkan oleh efek yang merugikan di tempat lain [6,7]. Penelitian ini dilakukan bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar asam urat terhadap kejadian sindrom koroner akut di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember.

## Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian analitik observasional dengan desain studi *cross sectional*. Variabel dependen (variabel terikat) dalam penelitian ini adalah sindrom koroner akut sedangkan variabel independen (variabel bebas)

dalam penelitian ini adalah kadar asam urat dalam darah.

Terdapat empat kelompok sampel yaitu kelompok pasien *Unstable Angina* (UA), NSTEMI, STEMI yang dirawat di ICCU dan pasien *Stable Angina* (SA) yang melakukan rawat jalan di Poli Jantung RSD dr. Soebandi Jember pada bulan Agustus hingga November 2015. Jumlah sampel pada penelitian ini sebanyak 60 orang dan pengambilan sampel dilakukan dengan menggunakan teknik *purposive sampling*. Penelitian ini telah mendapatkan izin dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember dan izin pengambilan data rekam medis dari bagian Penelitian dan Pengembangan (Litbang) RSD dr. Soebandi Jember. Data laboratorium kadar asam urat didapat dari rekam medis pasien kemudian diklasifikasikan menjadi normal dan tinggi. Pengkategorian ini berdasarkan nilai normal pemeriksaan kadar asam urat di laboratorium RSD dr. Soebandi, yakni 2,6-6,0 mg/dL untuk wanita dan 3,5-7,0 mg/dL untuk pria, kemudian di analisis menggunakan uji non-parametrik Kolmogorov-Smirnov dengan menggunakan perangkat lunak SPSS *for windows*.

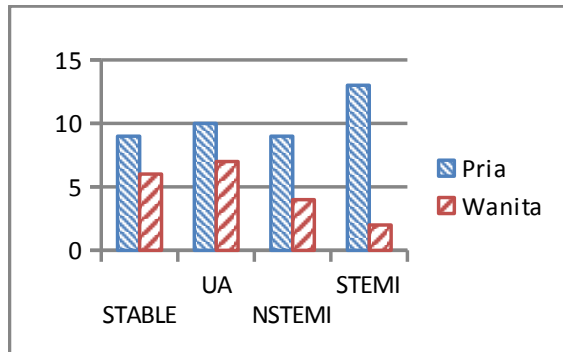
## Hasil Penelitian

Dari penelitian yang telah dilakukan, didapatkan hasil rata-rata kadar asam urat pada masing-masing kelompok sebagai berikut.

Tabel 1. Hasil Rata-Rata Kadar Asam Urat

Klasifikasi SKA	N	Rata-Rata Kadar Asam Urat
STABLE	15	6,8 mg/dL
UA	17	6,4 mg/dL
NSTEMI	13	6,3 mg/dL
STEMI	15	6,1 mg/dL

Dari Tabel 1 dapat diketahui bahwa rata-rata kadar asam urat pada setiap kelompok SKA berada pada batas normal untuk rentang normal kadar asam urat pada pria (3,5-7,0 mg/dL) dan sudah berada pada angka yang tinggi pada rentang normal kadar asam urat pada wanita (2,6-6,0 mg/dL).



Gambar 1. Distribusi Frekuensi Jenis Kelamin Sampel

Berdasarkan Gambar 1 didapatkan bahwa jumlah sampel pria lebih banyak dari wanita, yaitu 41 sampel pria dan 19 sampel wanita.

Tabel 2. Distribusi frekuensi kadar asam urat berdasarkan nilai referensi Laboratorium RSD dr. Soebandi Jember.

Klasifikasi SKA	Nilai Referensi	N	Presentase
STABLE	Tinggi	9	15%
	Normal	6	10%
UA	Tinggi	5	8%
	Normal	12	20%
NSTEMI	Tinggi	4	7%
	Normal	9	15%
STEMI	Tinggi	6	10%
	Normal	9	15%

Berdasarkan Tabel 2, diketahui bahwa distribusi frekuensi sampel yang memiliki kadar asam urat yang masih berada di rentangan nilai normal pada kelompok *stable angina* sebanyak 6 orang (15%), UA sebanyak 12 orang (20%), sedangkan pada kelompok NSTEMI sebanyak 9 orang (15%) dan STEMI sebanyak 9 orang (15%). Kadar asam urat normal dari seluruh sampel sebanyak 36 orang (60%) dan kadar asam urat yang meningkat dari seluruh sampel sebanyak 24 orang (40%).

### Analisis Data

Data penelitian ini dianalisis dengan uji non-parametrik. Uji nonparametrik yang digunakan adalah uji Kolmogorov Smirnov dengan menggunakan program SPSS ver 23.

Tabel 3. Uji Kolmogorov-Smirnov

	Klasifikasi SKA	
<i>Most Extreme Differences</i>	Absolute	,208
	Positive	,000
	Negative	-,208
<i>Kolmogorov-Smirnov Z</i>		,791
<i>Asymp.Sig.(2-tailed)</i>		,560

a.Grouping Variable : Kadar Asam Urat

Berdasarkan Tabel 3 Hasil uji Kolmogorov Smirnov, Kadar Asam Urat dengan Kejadian SKA dan *stable angina* di RSD dr. Soebandi diperoleh nilai *significancy* 0,560. Oleh karena  $p > 0,05$ , sehingga disimpulkan tidak ada hubungan yang bermakna antara kadar asam urat dengan kejadian SKA di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember

### Pembahasan

Dari hasil analisis data dengan uji Kolmogorov Smirnov dapat disimpulkan tidak ada hubungan yang bermakna antara kadar asam urat dengan kejadian SKA dan *stable angina* di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember pada tahun 2015. Sejak satu dekade terakhir, peran asam urat sebagai faktor risiko terjadinya sindrom koroner akut sebagai manifestasi klinis jantung koroner masih menjadi perdebatan. Hal ini berkaitan dengan peran asam urat dalam tubuh manusia sebagai anti-oksidan yang mampu mengikat ion logam transisional maupun berperan sebagai pro-oksidan yang menginduksi terjadinya stres oksidatif pada sel [8].

Peningkatan kadar asam urat masih belum dapat dijadikan faktor risiko utama penyakit sistem kardiovaskular termasuk pada kasus sindrom koroner akut. Proses metabolisme asam urat tergantung dari *microenvironment* dan molekul yang sesuai untuk meregulasikan apakah menjadi pro-oksidan atau anti-oksidan. Mekanisme molekular pada membran sel endotel juga berperan menentukan apakah hiperurisemia berpengaruh terhadap mayoritas proses stress oksidatif yang terjadi.

Nilai profil lipid, riwayat hipertensi, riwayat merokok bahkan nilai gula darah dibutuhkan untuk mendukung asam urat sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskular [9]. Pada populasi umum yang sehat

dengan risiko kardiovaskular yang rendah, asam urat merupakan prediktor morbiditas dan mortalitas yang lemah, karena peningkatan kadar asam urat akut menurunkan induksi hiperoksia pada jaringan dan menurunkan tingkat kekakuan dinding arteri serta mengembalikan fungsi endotelial normal. [10]. Kadar asam urat tidak dapat dijadikan faktor risiko utama terjadinya proses aterosklerosis pada individu sehat di Jepang. Namun, peningkatan kadar asam urat akan menjadi faktor risiko penguat terjadinya aterosklerosis saat seorang individu memiliki riwayat sindrom metabolik sebelumnya [11].

Tabel 4. Faktor Risiko Sampel

Klasifikasi SKA	Faktor Risiko					
	DM		Rokok		HT	
	+	-	+	-	+	-
STABLE	4	11	6	9	8	7
UA	7	10	7	10	7	10
NSTEMI	4	9	6	7	8	5
STEMI	4	11	9	6	6	9
	32%	68%	47%	53%	48%	52%

Kadar asam urat tidak dapat dijadikan faktor risiko utama penyebab penyakit kardiovaskular pada individu dengan risiko rendah. Didukung oleh data yang didapat dari faktor risiko sampel, bahwa sampel yang memiliki faktor risiko diabetes melitus, riwayat merokok dan riwayat hipertensi sebesar kurang dari 50% dari total sampel.

Asam urat merupakan produk akhir metabolisme purin eksogen dan purin endogen pada tubuh manusia. Metabolisme asam nukleat purin yang terdiri atas adenin dan guanin membutuhkan banyak peran enzim. Adenin diubah menjadi inosin dan guanin diubah menjadi guanosin, keduanya melalui proses deaminase dan defosforilasi. Adenosin, guanosin, dan nukleosida akan diubah menjadi hipoxantin yang kemudian akan teroksidasi oleh *xanthine oxidoreductase* (XOR) menjadi produk akhir asam urat. *Xanthine oxidoreductase* terdapat dalam dua bentuk yang dapat berubah menjadi satu sama lain yakni *xanthine dehydrogenase* (XDH) dan *xanthine oxidase* (XO). XOR paling banyak dalam bentuk XDH dalam tubuh manusia. XDH dapat berubah menjadi XO melalui proses pembelahan proteolitik yang ireversibel atau oksidasi yang bersifat reversibel di lingkungan tertentu terutama saat terjadi hipoksia [12].

*Xanthine oxidase* menggunakan molekul-molekul oksigen sebagai asektor elektron. Karena oksigen berperan dalam asektor elektron, akan terjadi ikatan yang tidak seimbang sehingga membentuk anion superoksida ( $O_2^-$ ) dan  $H_2O_2$ . Sedangkan XDH menggunakan  $NAD^+$  sebagai molekul asektor dan membentuk NADH [13]. Superoksida radikal hasil dari XDH maupun XO akan berikatan dengan nitrit oksida (NO) membentuk peroxinitrit (ONOO-). Hal ini mengakibatkan, saat terjadi peningkatan aktivitas XOR, akan terjadi peningkatan ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang dapat memicu stress oksidatif. Namun, peningkatan aktifitas XOR yang kemudian meningkatkan pembentukan asam urat hingga menimbulkan stress oksidatif membutuhkan waktu hingga 48 jam [12]. Enzim XOR juga bukan merupakan enzim yang spesifik terdapat dalam otot jantung. Enzim XOR terutama ditemukan dalam saluran pencernaan dan sel-sel hepar dibandingkan pada sel-sel otot jantung. Aktivitas enzim XOR pada jaringan endotel juga 10-100 kali lebih kecil daripada aktivitas di kedua jaringan tersebut [12].

Asam urat juga dianggap sebagai anti-oksidan dan melindungi sistem kardiovaskular dari stress oksidatif. Asam urat mencegah peroxinitrit menginduksi nitrosilasi protein, lipid, peroksidasi protein dan menginaktivasi tetrahirobioprotein yang semua fungsi ini berperan sebagai pengikat terbesar terhadap radikal bebas dan sebagai molekul yang mengikat ion logam transisional [14,15]. Kondisi sitotoksik yang merupakan efek dari aktivitas ROS dimanfaatkan secara selektif untuk membunuh sel-sel kanker melalui konjugasi XOR dengan antibodi spesifik. Produk XOR juga mengaktifkan kerja dari protein proapoptosis p53 dan faktor transkripsi yang tergabung dalam reseptor nuklear hormon dengan aktivitas antitumorigenik dan antiproliferatif, yang merangsang diferensiasi sel dan menghambat angiogenesis [16].

## Simpulan Dan Saran

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara kadar asam urat terhadap kejadian Sindrom Koroner Akut di RSD dr. Soebandi Jember.

Dalam penelitian ini masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai stratifikasi resiko sindrom koroner akut dan penelitian eksperimental lebih lanjut yang diaplikasikan pada induksi hiperurisemia pada tikus wistar.

### Daftar Pustaka

- [1] Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. In: Mayo Clinic Proceedings. 2009. Vol. 84, No. 10, pp. 917-938. Elsevier.
- [2] Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. Pedoman Tatalaksana Sindrom Koroner Akut. Jakarta : Perki. 2015.
- [3] Fredholm BB, Sollevi A. "Cardiovascular effects of adenosine", Metabolism, 1986. Vol. 30,616-634.
- [4] Kroll KE, Bukowski TR, Schwartz LM, Knoepfler DA, Bassingthwaite JB. Capillary endothelial transport of uric acid in guinea pig heart. American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology. 1992;262(2):H420-31.
- [5] Castelli P, Condemni AM, Brambillasca C, Fundaro P, Botta M, Lemma M, et al. "Improvement of cardiac function by allupurinol in patients undergoing cardiac surgery", Journal of Cardiovascular Pharmacology, 1995; Vol. 25, 119-125.
- [6] Engberding N, Spiekermann S, Schaefer A, Heineke A, Wiencke A, Müller M, et al. Allopurinol Attenuates Left Ventricular Remodeling and Dysfunction After Experimental Myocardial Infarction: A New Action for an Old Drug? Circulation. 2004;110;2175-2179.
- [7] Timóteo AT, Lousinha A, Labandeiro J, Miranda F, Papoila AL, Oliveira JA, et al. Serum uric acid: a forgotten prognostic marker in acute coronary syndromes?. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2013;2(1):44-52.
- [8] Kang DH, Ha SK. Uric Acid Puzzle: Dual Role as Anti-oxidant and Pro-oxidant. Electrolytes & Blood Pressure. 2014;12(1):1-6.
- [9] Weir CJ, Muir SW, Walters MR, Lees KR. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. Stroke. 2003;34(8):1951-6.
- [10] Vukovic J, Modun D, Budimir D, Sutlovic D, Salamunic I, Zaja I, et al. Acute, food-induced moderate elevation of plasma uric acid protects against hyperoxia-induced oxidative stress and increase in arterial stiffness in healthy humans. Atherosclerosis. 2009; 207(1):255-60.
- [11] Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda EI, Nagai R, Yamakado M. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2005;25(5):1038-44.
- [12] Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. The Journal of physiology. 2004;555(3):589-606.
- [13] Cantu-Medellin N, Kelley EE. Xanthine oxidoreductase-catalyzed reactive species generation: A process in critical need of reevaluation. Redox biology. 2013;1(1):353-8.
- [14] Hooper DC, Scott GS, Zborek A, Mkhcheva T, Kean RB, Koprowski H, et al. Uric acid, a peroxynitrite scavenger, inhibits CNS inflammation, blood-CNS barrier permeability changes, and tissue damage in a mouse model of multiple sclerosis. FASEB J. 2000;14:691-698.
- [15] Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant and radical caused aging and cancer: a hypothesis. Proc Natl Acad Sci USA. 1981;78:6858-6862.
- [16] Battelli MG, Polito L, Bortolotti M, Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase-derived reactive species: physiological and pathological effects. Oxid. Med. Cell. Longev. <http://www.hindawi.com/journals/omcl/aip/394245>. 2015 Nov 30.